

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 8 月 14 日 (14.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/066602 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 239/86
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/01254
- (22) 国際出願日: 2003 年 2 月 6 日 (06.02.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-29745 2002 年 2 月 6 日 (06.02.2002) JP
特願2002-246656 2002 年 8 月 27 日 (27.08.2002) JP
特願2002-272892 2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002) JP
特願2002-272893 2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野 繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 弘津 健二 (HIROTSU, Kenji) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 柳川 泰男 (YANAGAWA, Yasuo); 〒160-0004 東京都新宿区四谷 2-1 4 ミツヤ四谷ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 4-AMINOQUINAZOLINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 4-アミノキナゾリン化合物の製法

(57) Abstract: Quinazolin-4-one or a derivative thereof is reacted with a chlorinating agent in a first organic solvent in the presence of an organic base. Subsequently, the reaction product is reacted with an amine compound represented by the formula R^5-NH-R^6 (R^5 and R^6 each represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group) in the presence of a second organic solvent. Thus, a 4-aminoquinazoline derivative can be obtained.

(57) 要約:

キナゾリン-4-オンもしくはその誘導体に、有機塩基の存在下、第一の有機溶媒中で塩素化剤を反応させ、次いで、その反応生成物に第二の有機溶媒の存在下にて、式: R^5-NH-R^6 [R^5 および R^6 は、水素原子または置換基を有していても良い炭化水素基を示す] で示されるアミン化合物を反応させることにより 4-アミノキナゾリン誘導体を得ることができる。



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

4-アミノキナゾリン化合物の製法

[技術分野]

本発明は、キナゾリン-4-オン化合物から4-アミノキナゾリン化合物を製造する方法に関する。4-アミノキナゾリン化合物は、医薬や農薬等の合成中間体として有用な化合物である。本発明は特に、6-ハロゲノキナゾリン-4-オンから6-ハロゲノ-4-アリアルアミノキナゾリンを製造する方法に関する。本発明はまた、この6-ハロゲノ-4-アリアルアミノキナゾリンの製造原料として利用できる6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンを6-ハロゲノキナゾリン-4-オンから製造する方法にも関する。

[背景技術]

キナゾリン-4-オン化合物から4-アリアルアミノキナゾリン化合物を製造する方法として、特開平10-152477号公報には、大過剰の塩化オギザリルを用いて、6-ヨードキナゾリン-4-オンをクロロ化して6-ヨード-4-クロロキナゾリン（中間体）となし、減圧下で反応液を濃縮してこれを一旦単離した後、6-ヨード-4-クロロキナゾリンに5-アミノインドールを反応させて6-ヨード-4-(5-インドリルアミノ)キナゾリンを製造する方法が開示されている。しかしながら、その反応の収率はあまり高くない。また、その中間体である4-クロロキナゾリン化合物が、水分や熱等に対して不安定な化合物であるために、その取り扱いに注意を必要とする。

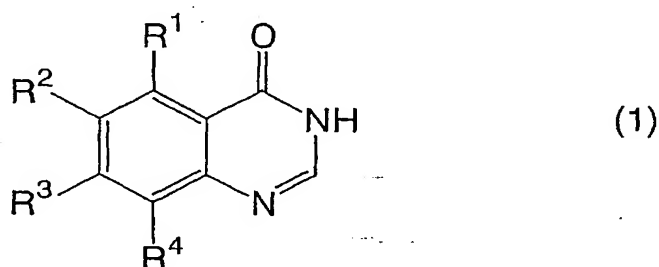
WO 96/09294には、6-ハロゲノキナゾリン-4-オンから6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンを製造する方法として、6-ハロゲノキナゾリン-4-オンに、大過剰のオキシ塩化リンを反応させる方法が記載されている。しかしながら、この方法では、悪臭のあるオキシ塩化リンを大量に用いなければならないという問題がある上に、反応生成物（6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリン）の収率が低く、また、反応終了後、大過剰のオキシ塩化リンから反応生成物

を取り出すために、大量の有機溶媒で抽出しなければならない等の、煩雑な後処理が必要であるという問題がある。

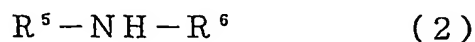
〔発明の開示〕

本発明は、キナゾリンー４－オン化合物から、４－アミノキナゾリン化合物を簡便に製造する方法を提供することを目的とする。本発明は特に、６－ハロゲノキナゾリンー４－オンから６－ハロゲノー４－アリアルアミノキナゾリンを簡便な方法で製造する方法を提供することを目的とする。本発明はまた、この６－ハロゲノー４－アリアルアミノキナゾリンの製造原料として利用することができる６－ハロゲノー４－クロロキナゾリンを６－ハロゲノキナゾリンー４－オンから簡便に製造する方法を提供することも目的とする。

本発明は、式（１）：

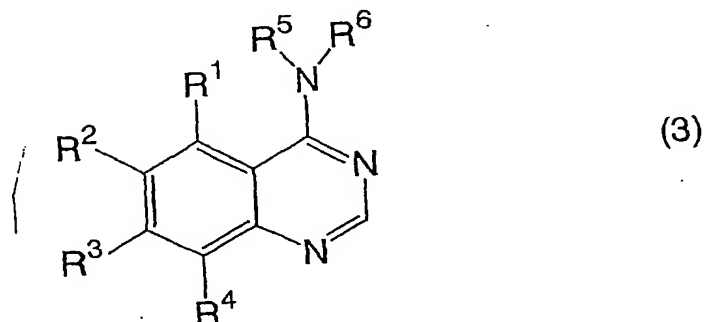


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は互いに独立に、下記の各反応に関与しない基を示すが、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。〕
で示されるキナゾリンー４－オン化合物に、有機塩基の存在下、第一の有機溶媒中で塩素化剤を反応させる第一工程、次いで、第一工程の反応生成物に第二の有機溶媒の存在下にて、式（２）：



（式中、 R^5 および R^6 は互いに独立に、水素原子または置換基を有していても良い炭化水素基を示す。）

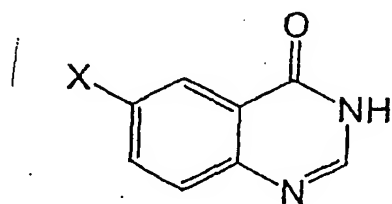
で示されるアミン化合物を反応させる第二工程からなることを特徴とする、式
(3) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前記と同義である。)

で示される4-アミノキノゾリン化合物の製法にある。

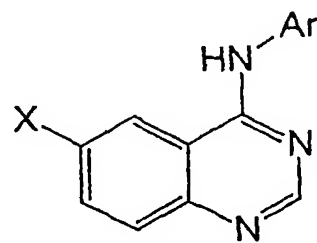
本発明はまた、上記式(1)のキノゾリン-4-オン化合物が、下記式(4)で示される6-ハロゲノキノゾリン-4-オンであり、上記式(2)のアミン化合物が、下記式(5)のアリールアミンであって、そして上記式(3)の4-アリールアミノキノゾリン化合物が、下記式(6)の6-ハロゲノ-4-アリールアミノキノゾリンである製法にもある。



(4)



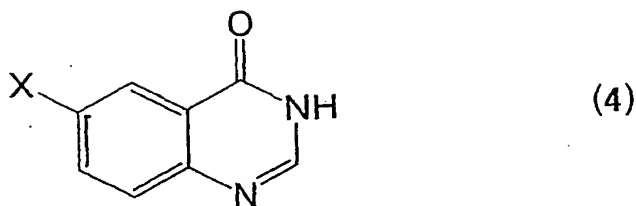
(5)



(6)

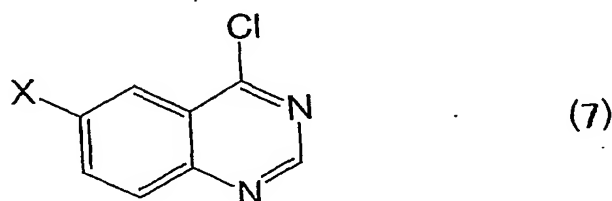
[各式中、Xはハロゲン原子を示し、そしてArは置換基を有していてもよいアリール基を示す]。

本発明はさらに、式(4) :



[式中、Xはハロゲン原子を示す]。

で示される6-ハロゲノキナゾリン-4-オンに、有機塩基の存在下、有機溶媒中で塩素化剤を反応させることを特徴とする、式(7)：



[式中、Xは、上記と同義である。]

で示される6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンの製法にもある。

[発明の詳細な説明]

本発明の反応において出発原料として使用するキナゾリン-4-オンは、前記の式(1)で示される。式(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、置換基を有していても良く、第一工程および第二工程における反応に関与しない基であるが、例えば、水素原子、炭素原子数1～12のアルキル基、炭素原子数1～12のシクロアルキル基、炭素原子数7～15のアラルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、ハロゲン原子、炭素原子数1～12のアルコキシ基、炭素原子数1～12のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基またはアミド基を示す。ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。

上記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル

基、ベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントリル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

アルコキシル基としては、例えば、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

上記のアリールチオ基としては、例えば、フェニルチオ基、p-トリルチオ基、ナフチルチオ基、そしてアントリルチオ基が挙げられる。これらの基は各種異性体を含む。

上記のエステル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、そしてプロポキシカルボニル基が挙げられる。これらの基は各種異性体を含む。

上記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基またはアミノ基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介する置換基、酸素原子を介する置換基、窒素原子を介する置換基、硫黄原子を介する置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

炭素原子を介する置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロア

ルキル基；ビニル基、アリル基、プロベニル基、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニリル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ビバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

酸素原子を介する置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、ベンジルオキシル基、ピペリジルオキシル基、ピラニルオキシル基等のアルコキシル基；フェノキシル基、トルイルオキシル基、ナフチルオキシル基等のアリールオキシル基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

窒素原子を介する置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、チオモルホニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

硫黄原子を介する置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシル基、チオエトキシル基、チオプロポキシル基等のチオアルコキシル基；チオフェノキシル基、チオトルイルオキシル基、チオナフチルオキシル基等のチオアリールオキシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

R⁵及びR⁶は、水素原子又は置換基を有していても良い炭化水素基であるが、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1～12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数1～12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7～13のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素原子数7～13のアリール基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

上記炭化水素基は置換基を有していても良く、その置換基としては、先にR¹、R²、R³及びR⁴で示したものと同義である。

本発明の反応（第一工程）において使用する有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリブチルアミン等の脂肪族アミン類；ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等の芳香族アミン類；ピリジン、キノリン、ピリミジン、4-ジメチルアミノピリジン等の複素環式アミン類が挙げられるが、好ましくは脂肪族アミン類、更に好ましくはトリエチルアミンが使用される。なお、これらの有機塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

有機塩基の使用量は、キナゾリン-4-オン誘導体1モルに対して、好ましくは0.8～2.5モル、更に好ましくは1.0～1.5モルである。

本発明の第一工程の反応において使用する有機溶媒としては、反応に関与しないものならば特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチルイミダゾリジノン等のアミド類が挙げられるが、好ましくは芳香族炭化水素類、更に好ましくはトルエンが使用される。これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。有機溶媒は、必要ならば、反応中に追加しても構わない。

上記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、キナゾリン-4-オン化合物1gに対して、好ましくは0.5~30g、更に好ましくは1~10g、特に好ましくは1~5gである。

本発明の第一工程の反応において使用する塩素化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化ニトロシル、塩素分子等が挙げられるが、好ましくはオキシ塩化リンが使用される。なお、これらの塩素化剤は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

前記塩素化剤の使用量は、キナゾリン-4-オン化合物1モルに対して、好ましくは0.9~7.0モル、更に好ましくは1.0~5.0モル、特に好ましくは1.0~2.5モルである。

本発明の第二工程の反応において使用する有機溶媒としては、反応に関与しないものならば特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類が使用されるが、好ましくはケトン類、更に好ましくはメチルエチルケトンが使用される。これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

この有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、キナゾリン-4-オン化合物1gに対して、好ましくは0.1~10mL、更に好ましくは0.5~5mLである。

本発明の反応の第二工程において使用するアミン化合物は、前記の式(2)で示される。

本発明の製法の反応は、例えば、不活性ガス雰囲気にて、キナゾリン-4-オン誘導体、有機塩基、塩素化剤及び有機溶媒を混合して、攪拌しながら反応させ（第一工程）、次いで、反応液に有機溶媒及びアミン化合物を添加して、攪拌しながら反応させる（第二工程）等の方法によって行われる。これらの反応の反応温度は、好ましくは10~150℃、更に好ましくは50~120℃、特に好ましくは40~100℃であり、反応圧力は特に制限されない。

上記の第一工程と第二工程とを行なうことによって、主な生成物として4-アミノキナゾリン化合物の塩酸塩が得られるが、これは、塩基（例えば、アルカリ金属水酸化物の水溶液）を用いて中和することにより、遊離の4-アミノキナゾリン化合物とすることができる。

第二工程で得られた4-アミノキナゾリン化合物は、例えば、濾過、抽出、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

前述のように、キナゾリン-4-オン化合物として前記式(4)の6-ハロゲノキナゾリン-4-オンを用い、アミン化合物として前記式(5)のアリールアミンを用いることによって、前記式(6)の6-ハロゲノ-4-アリールアミノキナゾリンを得ることができる。

前記式(4)及び(6)において、Xは、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）であるが、好ましくはヨウ素原子である。また、前記式(5)及び(6)において、Arは、置換基を有していても良いアリール基であるが、アリール基としては、例えば、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ピリジル基、キノリル基、ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の炭素原子数が6～14の炭素環芳香族基そして複素環芳香族基が挙げられる。

上記の置換基の例としては、本明細書において記述の炭素原子を介する置換基、酸素原子を介する置換基、窒素原子を介する置換基、硫黄原子を介する置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。これら置換基の数や位置は限定されない。

反応原料として式(4)および式(6)の化合物を用いると、第二工程終了後に、主生成物として6-ハロゲノ-4-アリールアミノキナゾリンの塩酸塩が得られるが、これは、塩基（例えば、アルカリ金属水酸化物の水溶液）を用いて中和することによって、遊離の6-ハロゲノ-4-アリールアミノキナゾリンとすることが出来る。得られた6-ハロゲノ-4-アリールアミノキナゾリンは、例えば、濾過、抽出、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

なお、前記の第一工程の出発原料として上記の式(4)の6-ハロゲノキナゾ

リン-4-オンを用いる場合には、第二工程を実施する前に、その反応主生成物である6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンを単離してもよい。

6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンは、反応終了後、例えば、反応液を冷却することによって結晶として取得することが出来るが、反応終了後、反応液に新たに有機溶媒を添加した後、液温を好ましくは $-10\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ に保ちながら攪拌することによって、結晶として析出させて取得するのが操作上好ましい。

有機溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類が使用されるが、好ましくはケトン類、更に好ましくはメチルエチルケトンが使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性によって適宜調節するが、6-ハロゲノキナゾリン-4-オン1gに対して、好ましくは $0.1\sim 10\text{ mL}$ 、更に好ましくは $0.5\sim 5\text{ mL}$ である。

また、得られた6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンの結晶は、アルカリ金属水酸化物の水溶液中で攪拌させて不純物（例えば、有機塩基の塩酸塩等）を除去することで、更に純度を高めることも出来る。

[実施例 I-1] (4-(3-クロロ-4-フルオロ)アニリノキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 20 mL のガラス製容器に、窒素雰囲気下、キナゾリン-4-オン 0.80 g (5.5 mmol)、オキシ塩化リン 1.00 g (6.6 mmol) 及びトルエン 10 mL を加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン 0.66 g (6.6 mmol) をゆるやかに加えた後、 75°C まで昇温して2時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してメチルイソブチルケトン 1.6 mL 及び3-クロロ-4-フ

ルオロアニリン 0.96 g (6.6 ミリモル) を加えた後、再び 75 °C まで昇温して、攪拌しながら 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾過した。引き続き、該結晶を 1 モル/L 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL 中に加え、室温で 30 分間攪拌した。結晶を濾過して水 30 mL で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度 99 % (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 4-(3-クロロ-4-フルオロ) アニリノキナゾリン 1.35 g を得た (単離収率: 89 %)。

4-(3-クロロ-4-フルオロ) アニリノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 7.46 (1H, t, $J=9.0$ Hz)、7.64~7.70 (1H, m)、7.81~7.92 (3H, m)、8.23 (1H, dd, $J=6.6, 2.4$ Hz)、8.53 (1H, d, $J=8.1$ Hz)、8.66 (1H, s)、9.90 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 274 ($M+1$)

〔実施例 I-2〕 (6-メチル-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 20 mL のガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-メチルキナゾリン-4-オン 0.80 g (5.0 ミリモル)、オキシ塩化リン 0.92 g (6.0 ミリモル) 及びトルエン 5 mL を加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン 0.61 g (6.0 ミリモル) をゆるやかに加えた後、75 °C まで昇温して 2 時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してメチルイソブチルケトン 1.6 mL 及び 3-クロロ-4-メトキシアニリン 0.94 g (6.0 ミリモル) を加えた後、再び 75 °C まで昇温して、攪拌しながら 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾過した。引き続き、該結晶を 1 モル/L 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL 中に加え、室温で 30 分間攪拌した。結晶を濾過して水 30 mL で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度 99 % (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 6-メチル-4-(3-クロロ-

4-メトキシ) アニリノキナゾリン 1.36 g を得た (単離収率: 91%)。

6-メチル-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 3.87 (3H, d, $J=9.0$ Hz)、7.47 (1H, dd, $J=8.7, 1.8$ Hz)、7.58 (1H, s)、7.75 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz)、8.03 (1H, d, $J=2.7$ Hz)、8.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、8.55 (1H, s)、9.68 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 300 ($M+1$)

〔実施例 I-3〕 (6-ヨード-4-ベンジルアミノキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 20 mL のガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン 2.0 g (7.4 ミリモル)、オキシ塩化リン 1.35 g (8.8 ミリモル) 及びトルエン 10 mL を加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン 0.66 g (6.6 ミリモル) をゆるやかに加えた後、75°C まで昇温して 2 時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してメチルイソブチルケトン 3 mL 及びベンジルアミン 3.15 g (29.4 ミリモル) を加えた後、再び 75°C まで昇温して、攪拌しながら 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾過した。引き続き、該結晶を 1 モル/L 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL 中に加え、室温で 30 分間攪拌した。結晶を濾過して水 30 mL で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度 99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 6-ヨード-4-ベンジルアミノキナゾリン 2.26 g を得た (単離収率: 84%)。

6-ヨード-4-ベンジルアミノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 4.77 (2H, d, $J=5.7$ Hz)、7.22~7.39 (5H, m)、7.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz)、8.03 (1H, dd, $J=9.0, 1.8$ Hz)、8.48 (1H, s)、8.80 (1H, d, $J=1.5$ Hz)、8.99 (1H, t, $J=5.$

4 Hz)

CI-MS (m/e) ; 362 ($M+1$)

〔実施例 I-4〕 (6-ヨード-4-ピペリジノキナゾリンの合成)

実施例 I-3 において、ベンジルアミンをピペリジン 1.13 g (13.3 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例 I-3 と同様に反応を行った。その結果、帯黄色結晶として、純度 87% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 6-ヨード-4-ピペリジノキナゾリン 2.26 g が得られた (単離収率: 79%)。

6-ヨード-4-ピペリジノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 1.6~1.7 (6H, m)、3.6~3.7 (4H, m)、7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz)、8.04 (1H, dd, $J=8.7, 1.8$ Hz)、8.21 (1H, d, $J=1.8$ Hz)、8.60 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 340 ($M+1$)

〔実施例 II-1〕 (6-ヨード-4-アニリノキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 20 mL のガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン 2.00 g (7.35 ミリモル)、オキシ塩化リン 1.35 g (8.8 ミリモル) 及びトルエン 6 mL を加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン 0.89 g (8.8 ミリモル) をゆるやかに加えた後、75°C まで昇温して 2 時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してアセトン 3 mL 及びアニリン 821 mg (8.8 ミリモル) を加えた後、再び 75°C まで昇温して、攪拌しながら 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾過した。引き続き、該結晶を 1 モル/L 水酸化ナトリウム水溶液 30 mL 中に加え、室温で 30 分間攪拌した。結晶を濾過して水 30 mL で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度 97% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 6-ヨード-4-アニリノキナゾリン 1.91 g を得た (単離収率: 73%)。

6-ヨード-4-アニリノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 7.12~7.18 (1H, m)、7.37~7.44 (2H, m)、7.56 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)、7.82~7.88 (2H, m)、8.12 (1H, dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$)、8.61 (1H, s)、9.01 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、9.87 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 348 ($M+1$)

[実施例II-2] (6-ヨード-4-アニリノキナゾリンの合成)

実施例II-1において、アセトンをメチルイソブチルケトンに、アニリンの使用量を753mg (8.1ミリモル)に変えたこと以外は、実施例II-1と同様に反応を行った。その結果、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-ヨード-4-アニリノキナゾリン1.90gを得た (単離収率: 74%)。

[実施例II-3] (6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ)アニリノキナゾリンの合成)

実施例II-1において、アニリンを3-クロロ-4-メトキシアニリン1.39g (8.8ミリモル)に変えたこと以外は、実施例II-1と同様に反応を行った。その結果、淡黄色結晶として、純度96% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ)アニリノキナゾリン2.92gを得た (単離収率: 96%)。

6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ)アニリノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 3.88 (3H, s)、7.20 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$)、7.55 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)、7.75 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$)、8.00 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、8.10 (1H, dd, $J=2.1, 8.7\text{ Hz}$)、8.61 (1H, s)、8.96 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、9.83 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 412 (M+1)

〔実施例II-4〕 (6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン51.7g (190ミリモル)、オキシ塩化リン35.0g (228ミリモル) 及びトルエン153mLを加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン23.1g (228ミリモル) をゆるやかに加えた後、75℃まで昇温して2時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してメチルエチルケトン51mLを加え10分間攪拌した後、3-クロロ-4-メトキシアニリン40.0g (228ミリモル) をゆるやかに加えながら75℃まで昇温、更にトルエン250mLトルエン及びメチルエチルケトン150mLを加えて、攪拌しながら同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾過した。引き続き、該結晶を1モル/L水酸化ナトリウム水溶液300mL中に加え、室温で30分間攪拌した。結晶を濾過して水500mLで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度99.5% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリン73.4gを得た (単離収率: 94%)。

〔実施例II-5〕 (6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリンの合成)

実施例II-3において、アセトンにメチルイソブチルケトンに、3-クロロ-4-メトキシアニリンの使用量を1.28g (8.1ミリモル) に変えたこと以外は、実施例II-3と同様に反応を行った。その結果、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-ヨード-4-(3-クロロ-4-メトキシ) アニリノキナゾリン2.55gを得た (単離収率: 84%)。

〔実施例II-6〕（6-ヨード-4-（3-クロロ-4-フルオロ）アニリノキナゾリンの合成）

実施例II-1において、アセトンをメチルイソブチルケトンに、アニリンを3-クロロ-4-フルオロアニリン1.18g（8.1ミリモル）に変えたこと以外は、実施例II-1と同様に反応を行った。その結果、淡黄色結晶として、純度99%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-ヨード-4-（3-クロロ-4-フルオロ）アニリノキナゾリン2.45gを得た（単離収率：83%）。

6-ヨード-4-（3-クロロ-4-フルオロ）アニリノキナゾリンの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 , δ （ppm））；7.46（1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$ ）、7.59（1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$ ）、7.82~7.87（1H, m）、8.12~8.21（2H, m）、8.66（1H, s）、8.96（1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$ ）、9.95（1H, s）

CI-MS（ m/e ）；400（ $M+1$ ）

〔実施例III-1〕（6-ヨード-4-〔3-クロロ-4-（3-フルオロベンジルオキシ）アニリノ〕キナゾリンの合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン9.80g（36ミリモル）、オキシ塩化リン6.63g（43ミリモル）及びトルエン30mLを加えた。その後、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン4.41g（8.8ミリモル）をゆるやかに加えた後、70~80℃で3時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却してアセトニトリル40mL及び3-クロロ-4-（3-フルオロベンジルオキシ）アニリン11.8mg（43ミリモル）を加えた後、攪拌しながら70~80℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾過して、アセトニトリル20mLで洗浄した。引き続き、該結晶を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液80mL中に加え、室温で2時間攪拌した。結晶を濾過して水100mL及びアセトニトリル20mLで洗浄した後、

減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度100%（高速クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-ヨード-4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリン18.0gを得た（単離収率：98%）。

6-ヨード-4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリンの物性値は、次の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 5.26 (2H, s)、7.16~7.22 (1H, m)、7.26~7.35 (3H, m)、7.44~7.51 (1H, m)、7.56 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.75 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$)、8.03 (1H, s)、8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、8.61 (1H, s)、8.96 (1H, s)、9.85 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 506 ($M+1$)

〔実施例III-2〕（6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-（3-エチニルアニリノ）キナゾリン塩酸塩の合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-オン4.08g（13.9ミリモル）、オキシ塩化リン2.55g（16.7ミリモル）、トリエチルアミン3.37g（33.4ミリモル）及びトルエン12mLを加え、攪拌しながら70~80℃で3時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却して3-エチニルアニリン1.94g（16.7ミリモル）を加えた後、攪拌しながら70~80℃で2時間反応させた。更に、アセトニトリル16mLを加えて攪拌しながら室温で反応させた。反応終了後、析出した結晶を濾過して、冷却したアセトニトリル8mLで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、黄色固体として、純度78.1%（高速クロマトグラフィーによる面積百分率）の6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-（3-エチニルアニリノ）キナゾリン塩酸塩6.75gを得た（単離収率：88%）。

6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-（3-エチニルアニリノ）キナゾリン塩酸塩の物性値は、次の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 3.63 (2H, s)、3.78~3.80 (4H, m)、4.28 (1H, s)、4.33~4.41 (4H, m)、7.39~7.52 (3H, m)、7.80 (1H, d, $J=8.1$ Hz)、7.89 (1H, s)、8.46 (1H, s)、8.85 (1H, br s)、11.60 (1H, s)、14.9 (1H, br s)

CI-MS (m/e) ; 394 ($M+1$)

[実施例Ⅲ-3] (4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリン-4-オン2.00g (6.3ミリモル)、オキシ塩化リン1.19g (7.6ミリモル)、トリエチルアミン0.76g (6.3ミリモル)及びトルエン8mLを加え、攪拌しながら、70~80℃で3時間反応させた。次いで、一旦、反応液を室温まで冷却して、3-クロロ-4-フルオロアニリン1.09g (6.3ミリモル)及びトルエン6mLを加え、攪拌しながら110で10時間反応させた。さらに、アセトニトリル8mLを加えて攪拌しながら、室温で反応させた。反応終了後、析出した結晶を濾過して、冷却したアセトニトリル5mLで洗浄した。引き続き、該結晶を1モル/L水酸化ナトリウム水溶液16mL中に加え、室温で4時間攪拌した。結晶を濾過して水50m及びアセトニトリル5mLで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯土色固体として、純度89% (高速クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリン2.28を得た (単離収率: 71%)。

4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリンの物性値は、次の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 1.93~2.00 (2H, m)、2.36~2.51 (6H, m)、3.57~3.60 (4H, m)、3.97 (3H, s)、4.19~4.21 (2H, m)、7.20 (1H, s)、

7.42~7.48 (1H, m)、7.78~7.84 (2H, m)、8.13 (1H, dd, J=6.8, 2.7 Hz)、8.50 (1H, s)、9.56 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 447 (M+1)

〔実施例Ⅳ-1〕 (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン20.0g (73.5ミリモル)、オキシ塩化リン13.5g (88.2ミリモル) 及びトルエン60mLを加えた。次いで、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン8.92g (88.2ミリモル) をゆるやかに加えた後、75℃まで昇温して2時間反応させた。反応終了後、反応液を0℃まで冷却して1時間攪拌し、析出した6-ヨード-4-クロロキナゾリンの淡黄色結晶を濾過した。引き続き、該結晶を0.1モル/L水酸化ナトリウム水溶液100mL中に加え、室温で30分間攪拌した。結晶を濾過して水120mLで洗浄した後、減圧下で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度99.3% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-ヨード-4-クロロキナゾリン19.3gを得た (単離収率: 90%)。

なお、反応液中の6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンの分析は、反応終了後、6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンにメタノールを反応させて、定量的に6-ハロゲノ-4-メトキシキナゾリンに誘導した後、高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

6-ヨード-4-クロロキナゾリンの物性値は以下の通りであった。

融点; 173℃ (分解)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz)、8.20 (1H, dd, J=2.1, 9.0 Hz)、8.65 (1H, d, J=2.1 Hz)、9.06 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 291 (M+1)

〔実施例Ⅳ-2〕 (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20 mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン2.00 g (7.35ミリモル)、オキシ塩化リン1.24 g (8.09ミリモル) 及びトルエン10 mLを加えた。次いで、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン0.82 g (8.09ミリモル) をゆるやかに加えた後、75℃まで昇温して2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液にメタノール100 mLを加え、同温度で15分間攪拌して6-ヨード-4-メトキシキナゾリンに誘導した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが2.11 g生成していたことが分かった(反応収率: 99%)。

[実施例IV-3] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-2において、オキシ塩化リンの量を1.80 g (11.8ミリモル) に、トリエチルアミンの量を1.19 g (11.8ミリモル) にしたこと以外は、実施例IV-2と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが2.11 g生成していたことが分かった(反応収率: 99%)。

[実施例IV-4] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-2において、オキシ塩化リンの量を2.48 g (16.2ミリモル) に、トリエチルアミンの量を1.64 g (16.2ミリモル) にしたこと以外は、実施例IV-2と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが2.14 g生成していたことが分かった(反応収率: 100%)。

[実施例IV-5] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-2において、反応温度を55℃に変えたこと以外は、実施例IV-2と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが2.05 g生成していたことが分かった(反応収率: 96%)。

[実施例IV-6] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-2において、反応温度を95℃に変えたこと以外は、実施例IV-2

と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが2.09 g生成していたことが分かった（反応収率：98％）。

〔実施例Ⅳ-7〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例Ⅳ-4において、トリエチルアミンをN,N-ジメチルアニリン1.96 g（16.2ミリモル）に変えたこと以外は、実施例Ⅳ-4と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが1.92 g生成していたことが分かった（反応収率：90％）。

〔実施例Ⅳ-8〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例Ⅳ-4において、トリエチルアミンをピリジン1.28 g（16.2ミリモル）に変えたこと以外は、実施例Ⅳ-4と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリンが1.96 g生成していたことが分かった（反応収率：92％）。

〔実施例Ⅳ-9〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500 mLのガラス製容器に、窒素雰囲気下、6-ヨードキナゾリン-4-オン50.0 g（184ミリモル）、オキシ塩化リン33.8 g（221ミリモル）及びトルエン300 mLを加えた。次いで、室温にて攪拌しながら、トリエチルアミン22.3 g（221ミリモル）をゆるやかに加えた後、60℃で30分間、75℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却してアセトン50 mLを添加した。その後、0℃まで冷却して30分間攪拌し、析出した6-ヨード-4-クロロキナゾリンの淡黄色結晶を濾過した。引き続き、該結晶を水200 mL中に加えた後、1モル/L水酸化ナトリウム水溶液9 mLを添加して、室温にて30分間攪拌した（この時の反応液のpHは10～11）。結晶を濾過してアセトン100 mL、水200 mL、アセトン100 mLの順で洗浄した後、減圧下60℃で乾燥させ、帯黄色結晶として、純度99％（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-ヨード-4-クロロキナゾリン47.4 gを得た（単離収率：89％）。

[実施例IV-10] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-9において、アセトンをメチルエチルケトンに変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン44.9 gを得た(単離収率: 84%)。

[実施例IV-11] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-9において、アセトンをメチルイソプロピルケトンに変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン48.6 gを得た(単離収率: 91%)。

[実施例IV-12] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-9において、アセトンをアセトニトリルに変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン48.1 gを得た(単離収率: 90%)。

[実施例IV-13] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-9において、アセトンをクロロホルムに変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン48.1 gを得た(単離収率: 90%)。

[実施例IV-14] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-9において、アセトンをテトラヒドロフランに変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン47.6 gを得た(単離収率: 89%)。

[実施例IV-15] (6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成)

実施例IV-1において、トルエンをクロロベンゼンに変えたこと以外は、実施例IV-1と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン

48. 1 gを得た（単離収率：90％）。

〔実施例IV-16〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例IV-1において、反応終了後の攪拌温度を0℃から25℃に変えたこと以外は、実施例IV-1と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン45.4 gを得た（単離収率：85％）。

〔実施例IV-17〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例IV-10において、反応終了後の攪拌温度を0℃から25℃に変えたこと以外は、実施例IV-10と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン44.9 gを得た（単離収率：84％）。

〔実施例IV-18〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例IV-9において、アセトンをメチルイソプロピルケトンに、反応終了後の攪拌温度を0℃から25℃に変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン47.0 gを得た（単離収率：88％）。

〔実施例IV-19〕（6-ヨード-4-クロロキナゾリンの合成）

実施例IV-9において、アセトンをメチルイソブチルケトンに、反応終了後の攪拌温度を0℃から25℃に変えたこと以外は、実施例IV-9と同様に反応を行った。その結果、6-ヨード-4-クロロキナゾリン44.9 gを得た（単離収率：84％）。

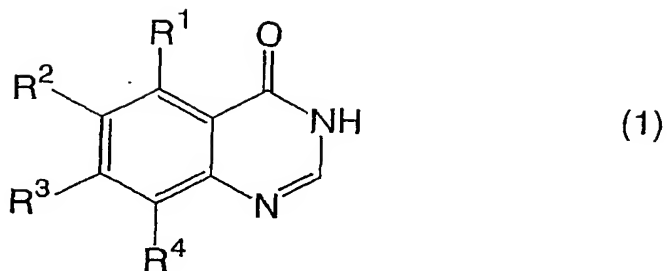
〔産業上の利用可能性〕

本発明の製法により、キナゾリン-4-オン化合物から、4-アミノキナゾリン化合物を簡便に製造することができる。また、本発明の製法により、特に、6-ハロゲノキナゾリン-4-オンから6-ハロゲノ-4-アリアルアミノキナゾリンを簡便な方法で製造することが可能になる。また、本発明の製法により、特

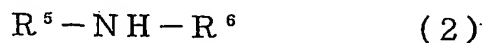
に、6-ヨード-4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリン、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルアニリノ)キナゾリン、及び4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリンに変換することができる。これらの化合物は、優れた薬理的性質を示す化合物の製造の中間原料としての有用である。

請求の範囲

1. 式(1) :

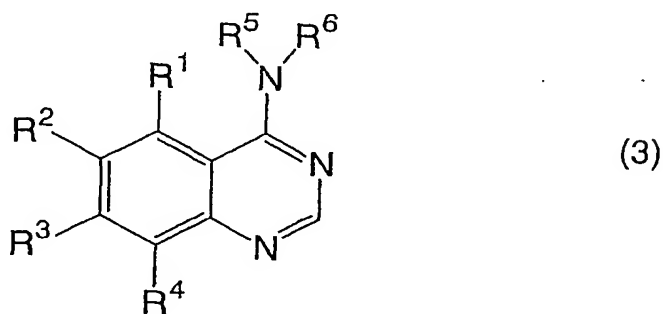


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は互いに独立に、下記の各反応に関与しない基を示すが、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。]
 で示されるキナゾリン-4-オン化合物に、有機塩基の存在下、第一の有機溶媒中で塩素化剤を反応させる第一工程、次いで、第一工程の反応生成物に第二の有機溶媒の存在下にて、式(2) :



(式中、 R^5 および R^6 は互いに独立に、水素原子または置換基を有していても良い炭化水素基を示す。)

で示されるアミン化合物を反応させる第二工程からなることを特徴とする、式(3) :

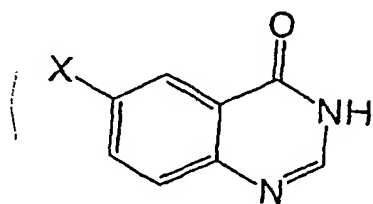


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、前記と同義である。)
 で示される4-アミノキナゾリン化合物の製法。

2. R^1 、 R^4 、及び R^6 が水素原子で、 R^2 及び R^3 が2-メトキシエトキシ基、そして R^5 が3-エチニルフェニル基である請求の範囲1に記載の4-アミノキナゾリン化合物の製法。

3. R^1 、 R^4 、及び R^6 が水素原子で、 R^2 がメトキシ基、 R^3 が3-モルホリノプロポキシ基、そして R^5 が3-クロロ-4-フルオロフェニル基である請求の範囲1に記載の4-アミノキナゾリン化合物の製法。

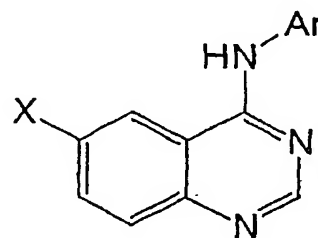
4. 式(1)のキナゾリン-4-オン化合物が、下記式(4)で示される6-ハロゲノキナゾリン-4-オンであり、式(2)のアミン化合物が、下記式(5)のアリールアミンであって、そして式(3)の4-アリールアミノキナゾリン化合物が、下記式(6)の6-ハロゲノ-4-アリールアミノキナゾリンである請求の範囲1に記載の製法：



(4)



(5)



(6)

[各式中、Xはハロゲン原子を示し、そしてArは置換基を有していてもよいアリール基を示す]。

5. Xがヨウ素原子である請求の範囲4に記載の製法。

6. Arが3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル基である請求の範囲5に記載の製法。

7. 第一工程の反応を、キナゾリン-4-オン化合物、有機溶媒および塩素化剤の混合液中に、有機塩基を添加して行なうことを特徴とする請求の範囲1に記載の製法。

8. 有機塩基の使用量が、キナゾリン-4-オン化合物1モルに対して、0.8～2.5モルの範囲にある請求の範囲1に記載の製法。

9. 第一の有機溶媒が、脂肪族炭化水素、ハロゲン化脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化芳香族炭化水素、エーテル、もしくはアミドである請求の範囲1に記載の製法。

10. 第一の有機溶媒が芳香族炭化水素である請求の範囲1に記載の製法。

11. 塩素化剤がオキシ塩化リンである請求の範囲1に記載の製法。

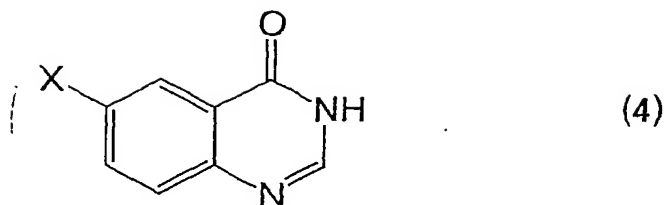
12. 塩素化剤の使用量が、キナゾリン-4-オン誘導体1モルに対して、1.0～2.5モルの範囲の量である請求の範囲1に記載の製法。

13. 第二の有機溶媒が、ハロゲン化脂肪族炭化水素、ハロゲン化芳香族炭化水素、ニトリル、ケトン、もしくはエーテルである請求の範囲1に記載の製法。

14. 第一工程の反応および第二工程の反応の反応温度がいずれも10～150℃の範囲内の温度である請求の範囲1に記載の製法。

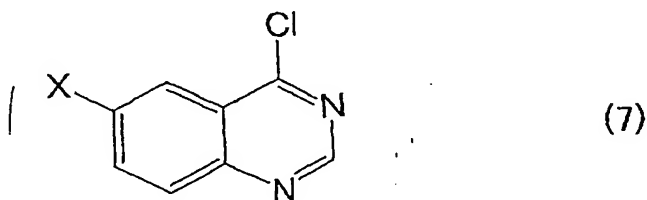
15. 第一工程の生成物を反応混合物から単離することなく、第二工程に供する請求の範囲1に記載の製法。

16. 式(4) :



[各式中、Xはハロゲン原子を示す]。

で示される6-ハロゲンキナゾリン-4-オンに、有機塩基の存在下、有機溶媒中で塩素化剤を反応させることを特徴とする、式(7) :



[式中、Xは、前記と同義である。]

で示される6-ハロゲノ-4-クロロキナゾリンの製法。

17. Xがヨウ素原子である請求の範囲16に記載の製法。

18. 反応を、6-ハロゲノキナゾリン-4-オン、有機溶媒および塩素化剤の混合液中に、有機塩基を添加して行なうことを特徴とする請求の範囲16に記載の製法。

19. 有機塩基の使用量が、キナゾリン-4-オン誘導体1モルに対して、0.8~2.5モルの範囲にある請求の範囲16に記載の製法。

20. 有機溶媒が、脂肪族炭化水素、ハロゲン化脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化芳香族炭化水素、エーテル、もしくはアミドである請求の範囲16に記載の製法。

21. 有機溶媒が芳香族炭化水素である請求の範囲16に記載の製法。

22. 塩素化剤がオキシ塩化リンである請求の範囲16に記載の製法。

23. 塩素化剤の使用量が、キナゾリン-4-オン誘導体1モルに対して、1.0～2.5モルの範囲の量である請求の範囲16に記載の製法。

24. 反応温度が10～150℃の範囲内の温度である請求の範囲16に記載の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D239/86

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D239/86

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-208911 A (Imperial Chemical Industries PLC.), 20 August, 1993 (20.08.93), Full text & EP 520722 A	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 March, 2003 (07.03.03)Date of mailing of the international search report
18 March, 2003 (18.03.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C 0 7 D 2 3 9 / 8 6

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C 0 7 D 2 3 9 / 8 6

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 5-208911 A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 1993. 08. 20, 文献全体 & EP 520722 A	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 03. 03

国際調査報告の発送日

18.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492